

JADER を用いた ARB-TD 併用療法における TD が有害事象に与える影響に関する研究

わが国は、諸外国と比較して食塩摂取量が多いことから食塩感受性高血圧が多いといわれています。食塩感受性高血圧の治療は RAS の抑制、減塩および利尿薬が有効といわれており、臓器保護の観点と安全性の高さから ARB が第一選択薬のひとつとなる一方で、TD が併用されます。ARB-TD 併用療法は、ARB による血中 K 上昇、TD による血中 K 低下のように併用薬剤の副作用を相殺することも期待できますが、逆に血中 Na 低下のように副作用の増強も考えられます。しかし、臨床現場で実際に使用した際に、ARB-TD 併用療法において薬物相互作用が有害事象に与える影響についてはあまり明らかになっていませんでした。

そこで ARB-TD 併用療法により発現する有害事象のうち主に臨床検査値（血中 K 値、血中 Na 値）に TD が与える影響について日本国内の有害事象自発報告データベースである JADER を使用して安全性シグナル（PRR）と併用リスク比の評価を行いました（図 1）。

今回の調査から ARB-TD 併用療法において低 K 血症のシグナルが検出された薬剤の組み合わせは、OLM-TCMZ、VAL-TCMZ、CAN/HCTZ FDC、TEL/HCTZ FDC、VAL/HCTZ FDC、LOS/HCTZ FDC であり、ARB 単剤と比較して発現リスクは増加しました。

一方で高 K 血症は ARB 単剤においてはすべての薬剤でシグナルが検出されたものの、ARB-TD 併用療法においては、ARB-BHCT の組み合わせではシグナルが検出されず、ARB-HCTZ の組み合わせでは VAL/HCTZ FDC、LOS/HCTZ FDC のみ、発現リスクは減少したものの、シグナルが検出されました。しかし TD 単剤のうち TCMZ だけは作用機序からは考えにくい高 K 血症のシグナルが検出され、さらに TCMZ 併用によるリスクは検出されなかつたものの、ARB-TCMZ の組み合わせでも IRB-TCMZ、OLM-TCMZ、CAN-TCMZ、TEL-TCMZ、VAL-TCMZ でシグナルが検出され、ARB による血中カリウム増加作用だけでは、併用した TD による低カリウム血症の発現を相殺できないケースもありました。

低 Na 血症では、OLM-TCMZ、CAN-TCMZ、TEL-TCMZ、VAL-TCMZ、CAN/HCTZ FDC、TEL/HCTZ FDC、VAL/HCTZ FDC、LOS/HCTZ FDC でシグナルが検出され、いずれも併用リスクは増加しました。しかし高 Na 血症では、ARB 単剤、TD 単剤、ARB-TD 併用療法のいずれにおいてもシグナルが検出されず、ARB、TD 各薬剤の既知の有害事象から予測される事象と同様の結果となりました。

（表 1）。

本研究の結果から、臨床現場で実際に使用した際にも ARB に TD を併用することにより、期待された各薬剤の相反する有害事象である高 K 血症と低 K 血症発現の相殺は難しく、また ARB、TD 各薬剤の類似の有害事象である低 Na 血症は、発現リスクが上昇することが示唆されました。

	対象 有害事象	対象以外の 有害事象	計
対象薬剤	n_{11}	n_{21}	n_{+1}
対象以外の 薬剤	n_{12}	n_{22}	n_{+2}
計	n_{1+}	n_{2+}	n_{++}

$$PRR = \frac{n_{11}/n_{+1}}{n_{12}/n_{+2}} \quad \chi^2 = \frac{n_{++}(|n_{11}n_{22} - n_{12}n_{21}| - n_{++}/2)^2}{n_{1+} \times n_{2+} \times n_{+1} \times n_{+2}}$$

シグナル検出条件 (1) $n_{11} \geq 3$ (2) $PRR \geq 2$ (3) $\chi^2 \geq 4$

$$\text{併用リスク比} = \frac{PRR_{ARB-TD}}{PRR_{ARB}}$$

図 1. シグナル検出のための二重クロス表及び PRR 算出式、併用リスク比算出式

表 1. 血中 K 値および血中 Na 値異常のシグナルと ARB に対する併用リスク比

	低K血症				高K血症				低Na血症				高Na血症			
	n ₁₁	PRR	χ^2	併用 リスク比	n ₁₁	PRR	χ^2	併用 リスク比	n ₁₁	PRR	χ^2	併用 リスク比	n ₁₁	PRR	χ^2	併用 リスク比
AZL	0	N/A	N/A	—	10*	38.1*	325.2*	—	1	4.4	0.3	—	0	N/A	N/A	—
IRB	0	N/A	N/A	—	41*	39.5*	1474.0*	—	2	2.2	0.4	—	0	N/A	N/A	—
OLM	4	1.0	0.0	—	90*	18.9*	1436.0*	—	13*	3.0*	15.3*	—	1	1.9	0.0	—
CAN	10	1.7	2.5	—	74*	10.4*	596.8*	—	28*	4.4*	69.6*	—	0	N/A	N/A	—
TEL	1	0.2	2.1	—	58*	10.0*	450.4*	—	11*	2.1*	5.5*	—	0	N/A	N/A	—
VAL	13	1.1	0.1	—	193*	14.6*	2182.4*	—	25*	2.0*	10.9*	—	0	N/A	N/A	—
LOS	4	1.4	0.2	—	35*	9.8*	265.2*	—	7	2.2	3.6	—	0	N/A	N/A	—
TCMZ	7*	5.7*	22.5*	—	7*	4.4*	15.3*	—	27*	19.9*	459.0*	—	1	5.9	0.6	—
HCTZ	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—	2	2.7	0.8	—	0	N/A	N/A	—
BHCT	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—	1	6.6	0.8	—	0	N/A	N/A	—
AZL-TCMZ	0	N/A	N/A	—	1	77.7	18.5	—	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
AZL-HCTZ	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
AZL-BHCT	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
IRB-TCMZ	0	N/A	N/A	—	5*	45.8*	177.2*	1.2	1	10.5	1.7	—	0	N/A	N/A	—
IRB-HCTZ	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
IRB-BHCT	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
OLM-TCMZ	5*	15.0*	52.0*	14.6	4*	9.3*	22.0*	0.49	4*	10.7*	26.2*	3.6	0	N/A	N/A	—
OLM-HCTZ	0	N/A	N/A	—	2	51.8	55.6	—	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
OLM-BHCT	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
CAN-TCMZ	2	8.2	6.5	—	3*	9.5*	15.2*	0.92	4*	14.6*	38.1*	3.3	0	N/A	N/A	—
CAN-HCTZ	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
CAN-BHCT	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
TEL-TCMZ	0	N/A	N/A	—	4*	13.8*	35.8*	1.4	5*	19.9*	72.0*	9.3	0	N/A	N/A	—
TEL-HCTZ	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
TEL-BHCT	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
VAL-TCMZ	3*	5.3*	6.7*	4.7	9*	12.4*	83.6*	0.85	3*	4.7*	5.5*	2.4	0	N/A	N/A	—
VAL-HCTZ	1	16.7	3.2	—	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
VAL-BHCT	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
LOS-TCMZ	0	N/A	N/A	—	1	8.2	1.2	—	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
LOS-HCTZ	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
LOS-BHCT	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
IRB/TCMZ FDC	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—	0	N/A	N/A	—
CAN/HCTZ FDC	6*	11.1*	45.7*	6.4	2	2.9	0.9	—	27*	45.4*	1115.2*	10.3	0	N/A	N/A	—
TEL/HCTZ FDC	7*	16.5*	87.2*	76.8	2	3.7	1.7	—	25*	53.4*	1219.5*	25.0	0	N/A	N/A	—
VAL/HCTZ FDC	14*	11.3*	121.2*	10.0	11*	6.9*	49.7*	0.47	47*	34.7*	1468.4*	17.6	0	N/A	N/A	—
LOS/HCTZ FDC	48*	18.9*	769.9*	13.3	15*	4.5*	36.8*	0.45	89*	32.0*	2503.3*	14.4	0	N/A	N/A	—

n₁₁: the number of co-occurrences, PRR: proportional reporting ratio, AZL: azilsartan, IRB: irbesartan, OLM: olmesartan medoxomil, CAN: candesartan cilexetil, TEL: telmisartan, VAL: valsartan, LOS: losartan potassium, TCMZ: trichlormethiazide, HCTZ: hydrochlorothiazide, BHCT: benzylhydrochlorothiazide, FDC: fixed-dose combination, *: PRR signal detected. N/A: not available.

【発表論文】

野口義紘, 江崎宏樹, 浅野祥子, 横井貴文, 臼井一将, 加藤未紗, 齊藤康介, 舘知也, 寺町ひとみ, 日本の有害事象自発報告データベース (JADER) を用いたアンジオテンシン受容体拮抗薬, サイアザイド系利尿薬併用療法において利尿薬が血中カリウム値, 血中ナトリウム値へ与える影響の解析, 医療薬学, 41, 488-496, 2015.